



REVISIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA

Colitis secundaria a ipilimumab: un nuevo reto para el gastroenterólogo



Francisco Mesonero^{a,*}, Antonio López-Sanromán^a, Ainhoa Madariaga^b y Ainara Soria^b

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 12 de marzo de 2015; aceptado el 29 de junio de 2015

Disponible en Internet el 20 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Ipilimumab;
Colitis;
Efecto adverso;
Infliximab;
Melanoma

Resumen Existen numerosos fármacos de diversas clases que pueden producir enterocolitis y deberían incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de este cuadro clínico. Si ya conocíamos entidades como la colitis asociada a antibióticos o la colitis neutropénica asistimos en la actualidad a un nuevo cuadro de colitis inducida por inmunofármacos.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra la molécula CTLA4, que se encuentra implicada en la regulación de la maduración y activación del linfocito T. Este fármaco ocasiona una activación inmunológica y un efecto antitumoral inmunomediado con excelentes resultados en tumores como el melanoma. Sin embargo, son varios los efectos adversos de tipo inmunomediados que puede producir en distintos órganos, siendo el tubo digestivo uno de los más frecuentes, ocasionando desde una diarrea leve hasta cuadros de colitis con afectación sistémica, perforación intestinal e incluso muertes.

Aunque no se han encontrado similitudes en la patogenia con la enfermedad inflamatoria intestinal dada su base inmunológica se han utilizado terapias en correlación con la misma: corticoides e incluso anti-TNF alfa han mostrado eficacia clínica en cuadros moderados y graves. Sin embargo, las pautas de tratamiento anti-TNF no se encuentran definidas ni conocemos su perfil de seguridad.

La inclusión de estas nuevas terapias en el tratamiento de diferentes tumores nos obliga a conocer estas entidades y afrontar su manejo como un nuevo reto para el gastroenterólogo.

Por este motivo, hemos querido realizar una revisión de la colitis inducida por ipilimumab tratando los aspectos esenciales en la clínica, diagnóstico y terapéutica.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ipilimumab;
Colitis;
Adverse event;
Infliximab, Melanoma

Ipilimumab-induced colitis: A new challenge for gastroenterologists

Abstract Many drugs can produce enterocolitis and they should always be included in the differential diagnosis of this clinical picture. Entities such as antibiotic-associated colitis and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pacomeso@hotmail.com (F. Mesonero).

neutropenic colitis have been known for some time and recently a new type of drug-induced colitis has emerged due to monoclonal antibodies.

Ipilimumab is a humanized monoclonal antibody against the CTLA4 molecule that is involved in the maturation and regulation of T lymphocyte activation. This drug causes immune activation and has an immune-mediated antitumor effect with excellent results in tumours such as melanoma. However, several immune-related adverse effects may occur in different organs. The most frequently involved site is the gastrointestinal tract, with adverse effects ranging from mild diarrhoea to colitis with systemic involvement, intestinal perforation, and even death.

Although no similarities have been found in the pathogenesis with inflammatory bowel disease, treatments have been used in correlation with its autoimmunological profile: anti-TNF alpha corticosteroids have shown clinical efficacy in moderate to severe disease. However the use of anti-TNF treatment has not been defined and the safety profile is unknown. The inclusion of these new therapies in the treatment of several tumours requires familiarity with these entities and their management should be approached as a new challenge for the gastroenterologist.

For that reason, we conducted a review of ipilimumab-induced colitis, evaluating essential features of its symptoms, diagnosis and treatment

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

La prevalencia de la colitis inducida por fármacos es poco conocida y probablemente se encuentre infraestimada. Sin embargo, debería tenerse presente e incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de los cuadros de enterocolitis.

Introducción

Los compuestos a los que más frecuentemente asociamos las colitis de este tipo son los antiinflamatorios no esteroideos y los tratamientos antibióticos, en los que se describe la clásica colitis por *Clostridium difficile*¹. No obstante, existen otros grupos terapéuticos para los que se han descrito cuadros de colitis con diferentes mecanismos patogénicos, tales como la infección, la isquemia o un proceso inflamatorio-inmunológico, como por ejemplo el lansoprazol, la ticlopidina, la clozapina, los agentes vasoconstrictores, los progestágenos y diferentes agentes citotóxicos empleados en Oncología como el irinotecan, el 5-fluoracilo, la capecitabina y el docetaxel, entre otros. Asociado al uso de algunos de estos agentes, se describe otro cuadro clínico característico que es la colitis neutropénica o tiftitis^{2,3}.

El panorama actual se amplía: el uso de terapias biológicas se ha extendido igualmente en Oncología y también con ellas se han observado cuadros de diarrea y colitis con diferentes tipos de fármacos, como por ejemplo los inhibidores selectivos del receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, panitumumab, erlotinib), inhibidores selectivos del factor de crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab), y también anticuerpos dirigidos contra los «inmuno check-points», como los anticuerpos anti-CTLA4 (ipilimumab)^{3,4}.

Este último fármaco puede producir un cuadro de colitis característico y potencialmente grave. El aumento actual y futuro del uso de este tipo de tratamientos en diferentes tumores hace muy posible que se pueda requerir de la colaboración del gastroenterólogo en su manejo. Por este

motivo hemos querido hacer una revisión sobre los aspectos esenciales de su clínica, diagnóstico y tratamiento.

¿Qué es el ipilimumab y para qué se utiliza?

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 de acción directa contra la molécula (anticytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4).

El proceso de maduración de los linfocitos T en los ganglios linfáticos se inicia con la interacción entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T, centrada en la presentación del antígeno unido al antígeno mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-I), que debe unirse al receptor del linfocito T; esto daría lugar a la maduración, activación y proliferación de un clon específico de linfocitos T. Este proceso debe ser finamente regulado, por lo que debe existir un segundo estímulo coestimulador, producido por unión de la proteína CD28 del linfocito T y la proteína B7 de la célula presentadora de antígeno, para desencadenar finalmente la respuesta inmunológica con la activación y proliferación del linfocito T en respuesta antígeno-específica.

CTLA4 (CD152) es una proteína de membrana tipo I que se expresa en linfocitos T y monocitos, encontrándose generalmente secuestrada a nivel intracelular. Una vez activada la respuesta inmunitaria a través de los mecanismos descritos, CTLA4 se exporta (como molécula reguladora) a la superficie celular del linfocito y se fija a proteínas de la familia B7 de la célula presentadora de antígeno, bloqueando la unión del complejo coestimulador CD28-B7 y produciendo, en consecuencia, una señal de inhibición que limita la respuesta inmunológica iniciada.

Ipilimumab bloquea la proteína CTLA4 al fijarse en su superficie cuando se expresa en la membrana. Su efecto resultará en una estimulación permanente del linfocito, al haberse suprimido las señales inhibitorias/reguladoras. Por el mecanismo de acción descrito, se puede esperar que este fármaco tenga efecto antitumoral inmunomediado al mantener al sistema inmunológico sin «tono inhibitorio»⁵.

Los excelentes resultados de los diferentes estudios publicados con ipilimumab en el tratamiento del melanoma irreseccable y metastásico han supuesto una revolución en el tratamiento sistémico de este tumor, para el que había pocas expectativas de supervivencia en este estadio con las terapias médicas conocidas. En diferentes ensayos clínicos ipilimumab ha demostrado beneficio en términos supervivencia global, con un 22% de pacientes vivos a 3 años, y actualmente está indicado en primera y segunda línea de melanoma metastásico^{5,11}.

¿Por qué puede producir colitis?

Dado el mecanismo de acción que tiene este anticuerpo monoclonal, es lógica la aparición de efectos secundarios de tipo autoinmune, derivados de la producción de linfocitos T autorreactivos contra diferentes tejidos del organismo. Estos efectos fueron demostrados por Tivol et al. en modelo animal: modificaron genéticamente a ratones a los que se les bloqueaba el gen que codifica CTLA4. Se observaron hiperproliferación linfocitaria, linfadenopatías difusas e infiltración linfocitaria en tejidos como el miocardio¹³. En la actualidad estos efectos adversos denominados «inmunomediados» o «efectos adversos relacionados con la inmunidad» se encuentran bien caracterizados en humanos, conocemos su cronología e incluso existen algoritmos para su manejo^{5,11}.

Son de gran importancia clínica, por su elevada incidencia, que supera el 70% de los casos, y el poder ser de carácter grave hasta en un 25%. Por orden de frecuencia, los órganos más afectados son la piel (47-68%), el tubo digestivo (31-46%), el hígado (3-9%) y la glándula pituitaria (4-6%). También se ha descrito afectación en otros órganos como el páncreas, úvea, etc.

Centrándonos en la afectación intestinal, la manifestación más frecuente es la diarrea que suele aparecer entre las 6 y las 16 semanas desde que se inicia la terapia¹⁴. Por la forma de presentación, puede ser un proceso leve y autolimitado o constituir un cuadro clínico grave de colitis con grandes pérdidas digestivas, dolor abdominal, presencia de sangre en las deposiciones, necesidad de reposición hidroelectrolítica endovenosa, afectación sistémica, etc. Esta situación se describe hasta en el 18% de los casos y en los primeros ensayos con este fármaco condicionaron un 1% de muertes tóxicas, secundarias a perforaciones intestinales^{6,10-12,14-16}. La afectación más frecuente suele encontrarse en el colon descendente, aunque puede verse afectado todo el colon. En la colonoscopia podemos observar una afectación mucosa variable, que es generalmente difusa y que va desde eritema y edema, con o sin friabilidad, hasta las úlceras profundas con sangrado espontáneo en los casos más graves. Las biopsias pondrán de manifiesto un infiltrado de tipo neutrocítico o mixto sin datos de especificidad^{8,17,18}.

¿Es una colitis inflamatoria tipo Crohn o tipo colitis ulcerosa?

Se han descrito casos de enfermedad de Crohn que aparecen con el uso de agentes biológicos como rituximab o etanercept¹⁹⁻²³. La patogenia no está muy clara y se postula que el uso de estos fármacos tan solo pone de manifiesto

una enfermedad que se encontraba silente y que despierta inmunológicamente con el uso de estos tratamientos²⁴.

Berman et al.¹⁸ realizan, en una población de 116 pacientes que inicia tratamiento con ipilimumab, una serie de determinaciones que pueden traducir la existencia de diferencias en la patogenia entre este proceso y lo que hasta ahora se conoce que puede suceder en la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre estas se encuentran:

- El patrón serológico de anticuerpos contra la flora bacteriana: a diferencia de lo que existe en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, en las que la positividad a ASCA o p-ANCA es altamente predictiva de estas patologías²⁵, en esta serie se detectó que más de la mitad de los pacientes que tenían positividad para ASCA o p-ANCA no desarrollaban colitis inducida.
- Asimismo, se encontró que la producción de los diferentes anticuerpos (ASCA, p-ANCA, OmpC, antiCBir1, anti-I2) era mucho más inestable y fluctuante de lo que se observa en enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa²⁶.
- No se encontró asociación entre los diferentes polimorfismos descritos en 10 genes implicados en la respuesta inmune (entre los que se encontraba CTLA4, NOD2 e IL23R) y los pacientes que desarrollaban colitis. Sin embargo, estas asociaciones sí parecen encontrarse en enfermedad inflamatoria intestinal^{27,28}.
- Cambios histológicos en la mucosa: en una serie de 78 pacientes que desarrollaron clínica de colitis tras ipilimumab, a 27 se les realizó endoscopia con biopsias y ninguno mostró datos histológicos de cronicidad como se observan en la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Los hallazgos más frecuentes fueron la infiltración neutrocítica en la lámina propia.
- Curso clínico: la colitis inducida por este fármaco es un proceso agudo y no se han comunicado hasta la actualidad nuevos brotes si no se vuelve a administrar el fármaco.

Por lo tanto, podemos pensar, que este fármaco produce una colitis inflamatoria aguda inmunomediada que nada que ver tiene con una enfermedad inflamatoria crónica intestinal tipo Crohn o colitis ulcerosa.

¿Cómo se trata?

Antes de plantear el tratamiento para esta entidad, se deben descartar previamente otras causas de diarrea o colitis para las que existe un tratamiento específico y entre ellas la más importante quizás es el origen infeccioso. Una vez tengamos descartada esta posibilidad existe un algoritmo de manejo para la diarrea-colitis secundaria a ipilimumab, que atiende a la gravedad del cuadro ([tabla 1](#)) y probablemente también en analogía con el arsenal terapéutico del que se dispone en enfermedad inflamatoria intestinal en casos de colitis^{5,14}:

- Para los casos leves (diarrea grado 1-2 según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer, que comprende hasta 6 deposiciones al día, sin precisar de sueroterapia intravenosa más de 24 h y sin interferir en el estado general), lo indicado es una dieta astringente y el uso de loperamida^{29,30}.

Tabla 1 Criterios de terminología para gravedad de diarrea

Grado	Descripción
1	Aumento del número de deposiciones < 4 sobre el pretratamiento. Aumento ligero en la colección de la bolsa de colostomía
2	Aumento del número de deposiciones entre 4-6 sobre el pretratamiento. Aumento ligero en la colección de la bolsa de colostomía. No afectación del estado general
3	Más de 6 deposiciones sobre el pretratamiento. Incontinencia. Afectación del estado general e interferencia con las actividades básicas de la vida diaria. Necesidad de hospitalización para hidratación por vía intravenosa
4	Rehidratación como tratamiento de urgencia
5	Muerte

Adaptado del National Cancer Institute²⁹.

- En situaciones de mayor gravedad (grado 3-4) o en aquellas leves que no han respondido a las medidas iniciales se recomiendan esteroides orales en dosis de 1 mg/kg (prednisona) con pauta lenta de descenso (durante un mes al menos). En caso de presentar intolerancia oral, refractariedad a dosis por vía oral o afectación sistémica lo aconsejable es iniciar este tratamiento por vía intravenosa.

Sobre la mesalacina por vía oral y tópica, así como los enemas de esteroides, no existen estudios, pero algunos trabajos indican que por su buen perfil de seguridad y analogía del resto de las terapias con la enfermedad inflamatoria intestinal podrían utilizarse³¹.

Para aquellos casos refractarios a esteroides por vía intravenosa o en los que la colitis reaparece tras la bajada de esteroides la medicación que se recomienda en la actualidad (salvo las contraindicaciones habituales) es infliximab³².

En casos de abdomen agudo/perforación la cirugía es el tratamiento indicado pero depende del pronóstico del paciente por la enfermedad de base.

Obviamente, este algoritmo tiene puntos débiles, tales como el desconocimiento de la dosis necesaria de esteroides, el modo de administración, el manejo cuando ya los reciben por otro motivo (hipofisitis, etc.), pero probablemente el de mayor importancia sea sentar la indicación del uso de infliximab y su manejo posterior por diversas razones.

La primera es la escasa experiencia que hay con este tratamiento, no existen pautas de administración establecidas. Pages et al.³³ recogen las diferentes publicaciones de casos y series cortas no controladas que se han reportado hasta 2013, que comprenden a 20 pacientes tratados con infliximab por colitis grado 2/3 tras recibir ipilimumab por melanoma metastásico en diferentes dosis y posologías. Alguno de ellos no habían recibido esteroides como paso intermedio. Aunque los resultados no se recogen bajo unos criterios específicos (y en algunos casos ni se reportan), se observa que en la mayor parte de ellos el infliximab fue eficaz a los pocos días de la infusión de una dosis de 5 mg/kg (en algún caso se pauta una segunda dosis por falta de respuesta a la primera y en otros casos se pauta sin referir la respuesta

a la primera). Como efectos adversos solo se documenta una candidiasis sistémica que ocasionó el fallecimiento del paciente.

La segunda, y no menos importante, es el desconocimiento sobre la evolución del tumor tras recibir infliximab. Las guías clínicas de Reumatología y Gastroenterología no recomiendan de modo general el uso de anti-TNF si existe historia previa o actual de neoplasias, especificando que debe quedar a criterio individual y tras una valoración cuidadosa, pudiendo plantearse la utilización de estos fármacos una vez esté controlado el tumor y haya pasado cierto tiempo del diagnóstico³⁴⁻³⁶. Además, se conoce que el uso de anti-TNF se asocia al desarrollo de tumores de tipo melanoma³⁷. Esto es debido fundamentalmente al efecto apoptótico del TNF-alfa. En las distintas publicaciones de pacientes que recibieron infliximab por colitis inducida por ipilimumab no se aporta clara información a este respecto. En la serie más amplia³³, 3 de los pacientes en los que se publican resultados sobre pronóstico de enfermedad presentan progresión tumoral. En cualquier caso, sería difícil atribuir este efecto exclusivamente a la terapia con infliximab dado que no existen series controladas al respecto.

Algo que resulta particular en la terapia con ipilimumab, es que se ha documentado que aquellos pacientes que experimentan efectos secundarios inmunomediados presentan una correlación favorable con la respuesta tumoral³⁸⁻⁴⁰; sin embargo, estos resultados no se pueden extrapolar a pacientes con colitis que precisan de infliximab, pues los datos son escasos y cualquier asociación pudiera ser errónea.

¿Se puede seguir recibiendo ipilimumab tras un efecto adverso inmunomediado?

La evidencia que existe a este respecto es anecdótica y se podría decir que tras un episodio de diarrea/colitis grado 3-4 no se debe reiniciar el fármaco en caso de no haber completado las dosis habituales. Esto se puede extender al resto de efectos adversos, salvo que sean leves. Existe algún caso de diarrea leve que, tras suspender temporalmente el tratamiento con ipilimumab y recibir esteroides orales, se pudo reanudar el tratamiento sin nuevas incidencias^{5,14}.

No obstante, los efectos deben ser leves y el paciente debe haber recibido información al respecto pues ya existen fármacos, tales como lambrolizumab/pembrolizumab y el nivolumab (presentan actividad citotóxica inmunomediada al bloquear el receptor PD-1), para los que se describe un beneficio terapéutico similar al de ipilimumab (incluso en pacientes con fracaso a este) asociado a una menor toxicidad digestiva (1% colitis)⁴¹⁻⁴³.

¿Podría utilizarse ipilimumab en pacientes con melanoma y enfermedad inflamatoria intestinal?

Tan solo existe una publicación a modo de carta al Editor en la que se describe el uso de ipilimumab en un paciente joven con enfermedad de Crohn reseca que se encontraba asintomático y sin tratamiento. Tras la administración de ipilimumab por melanoma metastásico (una vez constatado que el paciente tenía mínima afectación endoscópica a nivel

de colon) el paciente presentó diarrea con hasta 5 deposiciones al día sin sangre, que se trató con loperamida, pues la afectación endoscópica fue igualmente leve y los cambios histológicos no indicaban que fueran secundarios a la enfermedad de base⁴⁴.

¿Existen marcadores de gravedad y/o respuesta a tratamiento?

No se han encontrado hasta la fecha datos clínicos, analíticos ni endoscópicos que puedan predecir la respuesta a esteroides, la indicación de infliximab ni la cirugía, por lo que el uso de los mismos debe basarse en la respuesta clínica y el estado general del paciente según el algoritmo propuesto.

¿Se puede prevenir la colitis?

Berman et al.¹⁸ publican los resultados de profilaxis con 9 mg de budesonida durante el tratamiento con ipilimumab en una serie controlada con placebo con 115 pacientes. No hubo diferencias en la aparición de diarrea y/o colitis en ambos brazos (36,2% vs. 35,1%), por lo que en la actualidad no existe terapia eficaz para prevenir esta colitis. Lo que sí se demostró es que no hubo diferencias en ambos brazos en la progresión tumoral.

En este mismo trabajo se observó que los cambios endoscópicos que presentaban los pacientes de manera temprana tras recibir ipilimumab no predecían el desarrollo de diarrea grado 2/3 en ambos subgrupos. Del mismo modo, los niveles de calprotectina seriados tampoco identificaron a aquellos pacientes que desarrollaban diarrea grado 3-4.

Conclusiones

Existen multitud de fármacos de diversas clases que pueden ocasionar cuadros de colitis y, por lo tanto, debemos incluirlo siempre en el diagnóstico diferencial de la colitis aguda y crónica.

El ipilimumab es un fármaco utilizado en el tratamiento del melanoma en estadios avanzados para el que está mostrando claros beneficios y ya se está usando ampliamente. Derivado de su mecanismo de acción, presenta efectos adversos de tipo inmunológico que son frecuentes y, en ocasiones, graves, siendo la afectación intestinal una de las más representativas.

Existe un algoritmo de manejo para el tratamiento de la diarrea y la colitis según el grado de afectación y la respuesta a los tratamiento pautados.

La evidencia en resultados con infliximab es escasa y parece beneficiosa; en cuanto a seguridad, se desconoce la evolución a corto y largo plazo, fundamentalmente desde el punto de vista oncológico.

Nuevamente, se necesitan más estudios para caracterizar la eficacia y la seguridad del tratamiento con infliximab, así como nuevas estrategias preventivas y terapéuticas en el manejo de este cuadro clínico dado que el tratamiento de otros tumores con ipilimumab u otras inmunoterapias se ampliará en los próximos años (carcinoma de pulmón, de próstata, gástrico, páncreas, mama, urotelio, carcinoma renal, linfomas...) sobre la base de los impresionantes

resultados de sus ensayos fase 1⁴⁵⁻⁴⁸. Por esta razón, el conocimiento de esta causa de colitis y su manejo especializado va a resultar esencial en próximos años para gastroenterólogos y oncólogos.

Financiación

No se ha recibido financiación de ningún tipo para la realización de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores confirmamos que no existe conflicto de intereses en relación con la publicación de este manuscrito.

Bibliografía

- Marín I, Menchén L, Gomollón F. Diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal. Elsevier Doyma. 2012.
- Gaïes E, Ouanes L, Trabelsi S, Salouage I, Klouz A, Daghfous R, et al. Drug induced colitis: Review article. *Therapie*. 2010;65:249-53.
- Krishnamurthy SS, Drews RE, Savarese DMF. Enterotoxicity of chemotherapeutic agents [monografía en Internet]. En: UpToDate, 2014. [consultado 15 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Davila M, Bresalier RSL. Gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:682-96.
- Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schandendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: Identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol*. 2010;37:485-98.
- Hamid O, Chin K, Li J, Neyns B, Linette G, Negrier S, et al. Dose effect of ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from a phase II, randomized, dose-ranging study. *J Clin Oncol*. 2008;26:9025.
- Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:206-13.
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010;11:155-64.
- O'Day S, Ibrahim R, DePril V. Efficacy and safety of ipilimumab induction and maintenance dosing in patients with advanced melanoma who progressed on 1 or more prior therapies. *J Clin Oncol*. 2008;26(S15):9021.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23.
- Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade with ipilimumab: Long-term follow-up of 179 patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(s7):8544.
- Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, Biehl J, Vandivier RW, Mueller SW, et al. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother*. 2014;48:806.
- Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3:541-7.

14. Jeffreys W, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncology*. 2012;30:2691–7.
15. Lebbe C, O'Day SJ, Chiarion-Sileni V. Analysis of the onset and resolution of immune-related adverse events during treatment with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Perspectives in Melanoma XII*; October 2-4, 2008; Scheveningen/The Hague, Netherlands. Oral Abstract O-015.
16. Burdine L, Lai K, Laryea JA. Ipilimumab-induced colonic perforation. *Journal of Surgical Case Reports*. 2014.
17. Hinds AM, Ahmad DS, Muenster JE, Berg ZM, López KT, Holly JSL. Ipilimumab-induced colitis: A rare but serious side effect. *Endoscopy*. 2014;46:E308–9.
18. Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advance melanoma. *Cancer Immunity*. 2010;10:11.
19. Freeman HJ. Colitis associated with biological agents. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1871–4.
20. El Fassi D, Nielsen CH, Kjeldsen J, Clemmensen O, Hegedüs L. Ulcerative colitis following B lymphocyte depletion with rituximab in a patient with Graves' disease. *Gut*. 2008;57:714–5.
21. Goetz M, Atreya R, Ghalibafian M, Galle PR, Neurath MF. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1365–8.
22. Yazisiz V, Avci AB, Erbasan F, Yildirim B, Terzioğlu E. Development of Crohn's disease following anti-tumour necrosis factor therapy (etanercept). *Colorectal Dis*. 2008;10:953–4.
23. Song IH, Appel H, Haibel H, Loddenkemper C, Braun J, Sieper J, et al. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol*. 2008;35:532–6.
24. Haraoui B, Krelbaum M. Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis: Possible mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:176–81.
25. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies in inflammatory bowel disease: Prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42:788–91.
26. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin Y, Braun J, et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*. 2002;123:689–99.
27. Repnik K, Potocnik U. CTLA4 CT60 single-nucleotide polymorphism is associated with Slovenian inflammatory bowel disease patients and regulates expression of CTLA4 isoforms. *DNA Cell Biol*. 2010;29:603–10.
28. Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Nevoral J, Vitek L, et al. The CTLA4 variants may interact with the IL23R - and NOD2 -conferred risk in development of Crohn's disease. *BMC Medical Genetics*. 2010;11:91.
29. National Cancer Institute: Common terminology criteria for adverse events. Department of health and human services. National Institutes of health, 2010.
30. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2014;15:447–60.
31. Minor DR, Chin K, Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009;24:321–5.
32. Johnston RL, Lutzky J, Chodhry A, Barkin J.S. Cytotoxic T lymphocyte -associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2538–40.
33. Pagés C, Gornet JM, Monsel G, Allez M, Bertheau P, Bagot M, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res*. 2013;23:227–30.
34. Ledingham J, Deighton C, British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:157–63.
35. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28–62.
36. Bernheim O, Colombel JF, Ullman TA, Laharie D, Beaugerie L, Itzkowitz S. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut*. 2013;62:1523–8.
37. Nardone B, Hammel JA, Raisch DW, Weaver LL, Scheider D, West DP. Melanoma associated with tumor necrosis factor alpha-inhibitors: A research of adverse drugs events and reports (RADAR) project. *Br J Dermatol*. 2014;170:1170–2.
38. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol*. 2005;23:6043–53.
39. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6681–8.
40. Lutzky J, Wolchok J, Hamid O, Lebbe C, Pehamberger H, Linette G, et al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and disease control or overall survival in patients with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(S15):9034.
41. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, et al. Efficacy and safety of the anti PD-1 monoclonal antibody in 411 patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(S5):9000.
42. Hamid O, Robert C, Daud AF, Hodi FS, Wen-Jen H, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Eng J Med*. 2013;369:134.
43. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320–30.
44. Gielisse EAR, de Boer NKH. Ipilimumab in a patient with known Crohn's disease: To give or not to give? *Journal Crohns Colitis* 2014;12:1742.
45. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2046–54.
46. Slovin SF, Higano CS, Hamid O, Tejmani S, Harzstark A, Alumkel JJ, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol*. 2013;24:1813–21.
47. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: A randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384:1109–17.
48. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311–9.